RÖNTGENSTRUKTURANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN AM SEHNENKOLLAGEN NACH INTRATENDINÖSEN GLUCOCORTICOIDINJEKTIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
WOLFGANG HEY
aus Bremen

Bonn 1980

RÖNTGENSTRUKTURANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN AM SEHNENKOLLAGEN NACH INTRATENDINÖSEN GLUCOCORTICOIDINJEKTIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
WOLFGANG HEY
aus Bremen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. K.J. Münzenberg
2. Gutachter: Prof. Dr. H. Frommhold

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. H. Rössler

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: Heismann Bonn

Meinen lieben Eltern
zur Freude

Inhaltsverzeichnis

A I Einleitung und Problemstellung

II Biochemie und physiologisch-pharmakologische Wirkungen der Glucocorticoide

III Degenerative Sehnenerkrankungen (Tendopathien) und ihre Therapie

B Eigene Versuche

C Ergebnisse

D Besprechung der Ergebnisse

E Diskussion

F Zusammenfassung

G Tabellen

H Literaturverzeichnis

Einleitung und Problemstellung

Nach Einführung der Glucocorticoide in die Therapie der verschiedensten Krankheiten, auch auf orthopädischem Gebiet, ist der weitverbreiteten Anwendung dieser Steroidhormone eine Vielzahl von Erfahrungsberichten gefolgt. Neben den Schilderungen großartiger Behandlungsergebnisse gibt es auch eine ganze Reihe von Veröffentlichungen über die Risiken und Komplikationen der Corticoidtherapie. Zu diesen Gefahren wird von einigen Autoren die Möglichkeit einer Sehnenruptur nach intratendinöser Injektion von Glucocorticoiden gezählt. (4,8,10,20,25)

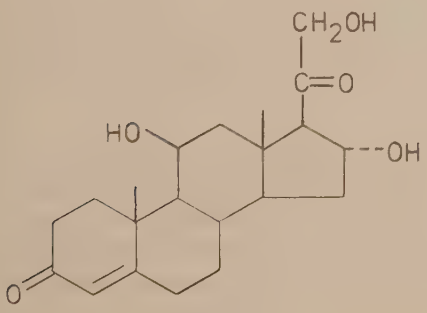
Im Rahmen dieser Arbeit wird über Röntgenstrukturanalysen von Kaninchensehnen berichtet, die darüber Aufschluß geben sollen, ob es zu einer Änderung der Sehnenfeinstruktur nach intratendinöser Applikation von Glucocorticoiden kommt, d.h. ob eine direkte Wirkung auf das Kollagen im Sinne von Degeneration und Denaturierung von Corticoiden ausgeht, was eine Erklärung für die Sehnenrupturen darstellen würde.

Biochemie und physiologisch-pharmakologische Wirkungen der Glucocorticoide

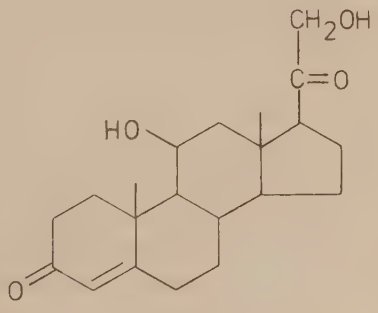
Die Biosynthese der Glucocorticoide läuft beim Menschen in der Nebennierenrinde ab. Die beiden wichtigsten physiologischen Vertreter sind das Cortisol und das Corticosteron, die ihre hauptsächlichen Wirkungen am Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel entfalten, und zwar stellen sie dem Organismus Kohlenhydrate auf Kosten von Proteinen und Fett zur Verfügung. Neben vielfältigen Einflüssen auf das hämatopoetische und lymphatische System interessiert uns besonders die Wirkung der Glucocorticoide auf das Bindegewebe: Es kommt zu einer

- Wachstumshemmung der Fibroblasten
- Unterdrückung der Fibrillogenese, der Synthese der sulfatierten Glykosaminoglykane und der Funktion der Hyaluronidase
- Depolymerisierung bereits in der Grundsubstanz vorhandener saurer Mucopolysaccharide
- Abnahme von Kapillarsprossung und -permeabilität (22).

Zusammenfassen lassen sich die o.g. Erscheinungen unter dem Begriff der "Mesenchymnarkose" (5). Pharmakologisch spricht man in diesem Zusammenhang von antiphlogistischen, antiallergischen und antirheumatischen Wirkungen der Glucocorticoide, die dann sekundär von Analgesie begleitet sind (6).

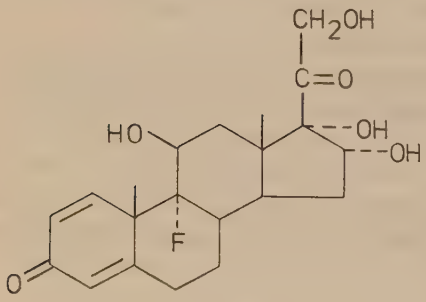


Cortisol

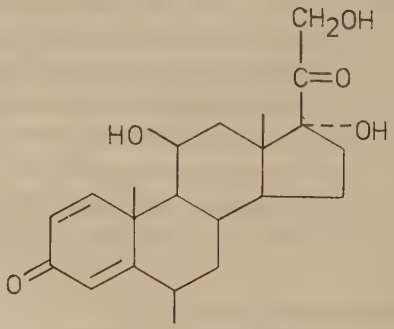


Corticosteron

In dem Bestreben, die mineralocorticoiden Nebenwirkungen der Glucocorticoide zu vermindern, wurden Corticoide synthetisiert, die in der Natur nicht vorkommen. Durch Fluorierung am Kohlenstoffatom 9 und durch gleichzeitige Methylierung bzw. Hydroxylierung am Kohlenstoffatom 16 erhielt man Substanzen, wie z.B. Triamcinolon, Methylprednisolon, Dexamethason und Betamethason, die nicht nur fast ausschließlich glucocorticoide Wirkung zeigen, sondern darüber hinaus die natürlichen Hormone in der Wirkungsstärke um ein Vielfaches übertreffen.



Triamcinolon



Methylprednisolon

Degenerative Sehnenerkrankungen (Tendopathien) und ihre Therapie

Nach SCHNEIDER (21) versteht man unter einer Tendopathie eine nichtentzündliche, degenerative, schmerzhafte Erkrankung der Sehne. Sie spielt sich unmittelbar an den Insertionsstellen der Sehne am Knochen ab, also in den Bereichen der Ursprünge und Ansätze. Pathologisch-anatomisch sieht man ein interstitielles Ödem, zu dem bei chronischem Verlauf Verfettungen, Aufsplitterung und Zerreißung von Sehnenfasern sowie sporn-artige oder herdförmige Verkalkungen und Verknöcherungen dazukommen. Ursachen der Tendopathien können muskuläre Überanstrengungen, z.B. beim Sport durch falsch aufgebautes Training oder schlechte Bewegungskoordination, ferner Traumen, Fehlbelastungen bei falscher Statik, Fokalerkrankungen oder Nervenwurzelreizungen sein. Im einzelnen handelt es sich um folgende Krankheitsbilder (18,19):

Periarthritis humeroscapularis: Die schmerzhafte Schultersteife beruht auf einer Tendopathie der gemeinsamen Sehne der Mm. supraspinatus, infraspinatus und teres minor in der Nähe des Ansatzes am Tuberculum majus humeri. Bei den Patienten sind besonders die Abduktion und Rotation durch den Schmerz eingeschränkt. Es findet sich ein intensiver Druckschmerz am Tuberculum majus. Als Schonhaltung zeigen die Patienten neben der Adduktion, aus der sich schon nach kurzer Zeit eine Adduktionskontraktur entwickeln kann, eine Innenrotation und eine hochgezogene Schulter. Im Röntgenbild können bei chronischen Fällen Kalkablagerungen in der o.g. gemeinsamen Sehnenplatte über dem Humeruskopf sichtbar sein.

Epicondylitis humeri radialis et ulnaris: Der sogenannte Tennisellenbogen äußert sich in dauernden oder zeitweisen Schmerzen am medialen (Ursprung der Beuger), häufiger aber am lateralen Epikondylus (Ursprung der Streckmuskeln), die bei bestimmten Bewegungen (Tennisspielen, Faustschluß) eine Verschlimmerung

erfahren. Bei der Untersuchung findet man einen gut lokalisierten Druck- und Zerrungsschmerz unmittelbar distal des Epikondylus.

Styloiditis radii: Die Patienten klagen über Schmerzen in der Gegend des Ansatzes des M. brachioradialis am Processus styloideus, wo sich auch ein Druckschmerz nachweisen läßt. Dreh- und Beugebewegungen des Unterarmes sind nur mit eingeschränkter Kraft möglich.

Achillodynie: Unter diesem Sammelbegriff für Schmerzen im Bereich der Achillessehne sind auch Erkrankungen der Sehne im Sinne einer Tendopathie subsumiert. Bei der HAGLUNDschen Exostose liegt eine besonders spitz und eckig zulaufende hintere, obere Fersenbeinkante vor, die in Verbindung mit dem Schuhwerk durch Druck und Reibung zu degenerativen Veränderungen in der hinter der prominenten Fersenbeinecke zu ihrem Ansatz ziehenden Achillessehne führt. Eine weitere Ursache der Achillodynie stellen Verknöcherungen in der Achillessehne dar, zu denen es gelegentlich nach Traumen kommt.

Eine ganze Reihe weiterer Tendopathien, die sich praktisch an allen Muskelursprüngen und -ansätzen entwickeln können, müssen hier unerwähnt bleiben.

Therapeutisch besteht die erste Maßnahme in der Schmerzbekämpfung durch Ruhigstellung bzw. Schonung und Analgetika. Daran anschließen kann sich eine lokale Umspritzung des druckempfindlichen Bereiches mit einem Lokalanästhetikum und einem Cortisonderivat, wobei die Nadel bis auf das Periost geführt werden muß. Einige Autoren (RÖSSLER (19), LJUNGQVIST (10)) erwähnen auch die Möglichkeit einer Infiltration des Sehnengewebes selbst, was allerdings zu einer lebhaften Diskussion über eine dadurch verursachte zusätzliche Schädigung der Sehne geführt hat und letztlich auch Gegenstand dieser Untersuchung ist. An weiteren konservativen Maßnahmen kommen Wärmeanwendung, Röntgenbestrahlung, Krankengymnastik und evtl. die Behandlung

zervikaler Vertebralsyndrome in Frage. Operativ besteht die Möglichkeit, größere Kalkdepots zu entfernen. Bei der Epikondylitis schafft die Einkerbung der Sehnenansätze nach HOHMANN nach Versagen der konservativen Therapie in manchen Fällen eine Linderung der Beschwerden.

Eigene Versuche

Als Versuchstiere dienten uns zehn 4 Monate alte Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 3490 g. Wegen der leichten Zugänglichkeit zum Injektionsort und dem großen Durchmesser der Sehnen, der die intratendinöse Applikation erst ermöglichte, wählten wir für die Injektionen die Achillessehnen und die Ligg. patellae der Tiere aus.

Die Kaninchen wurden in 2 Gruppen zu je 4 Tieren aufgeteilt; 2 Tiere dienten als nicht manipulierte Kontrolle. Wir injizierten fünfmal im Abstand von 5 Tagen mit einer 18er Kanüle in alle 4 erwähnten Sehnen der unteren Extremitäten. Die Injektionen erfolgten am nicht narkotisierten, manuell fixierten Tier im mittleren Drittel der Achillessehne und mitten in das Lig. patellae. Um die intratendinöse Verabreichung der Substanzen sicherzustellen, führten wir in Vorversuchen an anderen Kaninchen anatomische Studien und Probeinjektionen mit einem Farbstoff durch.

Den Tieren der ersten Gruppe wurde an jedem Injektionstermin 0,1 ml Triamcinolonacetonid-Kristallsuspension (Volon A 40), d.h. 4 mg des fluorierten Cortison-Derivats, in die Achillessehne und die gleiche Menge in das Lig. patellae eines Beines verabreicht. In die Sehnen der kontralateralen Extremität injizierten wir eine gleichgroße Menge isotonischer Kochsalzlösung, um eventuell auftretende Veränderungen der Sehnen-

struktur nach Corticoidanwendung vom reinen Injektionstrauma abgrenzen zu können.

Bei der zweiten Gruppe von Versuchstieren verwendeten wir bei sonst gleicher Vorgehensweise das nicht fluorierte Cortison-Derivat 6-Methylprednisolonazetat (Urbason-Kristallsuspension) in einer Menge von ebenfalls 0,1 ml, entsprechend 4 mg pro Injektion. Aufgrund der gleichgroßen Wirkungsstärke der beiden verabreichten Corticoide sind die verwendeten Mengen Äquivalenzdosen.

2 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere gewogen und dann getötet. Anschließend präparierten wir sofort bei allen 10 Tieren die 4 als Versuchsmodell dienenden Sehnen heraus. An den mit Corticoiden behandelten Präparaten zeigten sich makroskopisch an einigen Injektionsstellen weißliche Auflagerungen; ansonsten war außer den sichtbaren Injektionsverletzungen kein Unterschied zu den nicht injizierten Sehnen festzustellen. Insbesondere sahen wir makroskopisch keine Auffaserungen und keinen Verlust des Oberflächenglanzes der Sehnen.

Aus dem Bereich der Injektionsstellen wurde nun von jeder Sehne eine Röntgenbeugungsaufnahme nach dem Debye-Scherrer-Verfahren angefertigt, was dankenswerterweise Herr Prof. Dr. Gebhardt und Mitarbeiter vom Mineralogischen Institut der Universität Bonn für uns durchführten. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, degenerative Veränderungen im Sehnengewebe zu erfassen. Die Berechtigung für die Anwendung dieses Untersuchungsverfahrens ergibt sich aus der submikroskopischen Feinstruktur des Sehnengewebes.

Bekanntlich setzt sich eine Sehne mikroskopisch aus Kollagenfibrillen zusammen, zwischen denen Fibrozyten liegen. Die einzelne kollagene Fibrille wiederum wird aus einer Vielzahl von Tropokollagenmolekülen gebildet. Jedes der letztgenannten Makromoleküle besteht nach PAULING und COREY (16) aus drei schraubenförmig miteinander verwundenen Polypeptidketten mit

regelmäßig wiederkehrenden molekularen Gruppen. Dieser Aufbau des Kollagens auf molekularer Ebene zeigt eine große prinzipielle Ähnlichkeit mit der Feinstruktur eines Kristalls, weshalb man auch von der Kristallstruktur des Kollagens spricht. Den einen Kristall kennzeichnenden Netzebenen entsprechen die Identitätsperioden des Kollagens, worunter man die im gleichen Abstand zueinander angeordneten Polypeptidketten und die periodisch wiederkehrenden Molekülgruppierungen versteht.

Läßt man ein enges, paralleles Bündel monochromatischer Röntgenstrahlung geeigneter Wellenlänge unter einem bestimmten Winkel ϑ auf einen Kristall oder einen Stoff mit Kristallstruktur, wie z.B. das Kollagen, auftreffen, so werden die Röntgenstrahlen an den Netzebenen des Kristalls bzw. den Identitätsebenen des Kollagens gebeugt, wenn der Gangunterschied zwischen den an aufeinander folgenden Netzebenen reflektierten Strahlen ein ganzzahliges Vielfaches der verwendeten Wellanlänge beträgt (Interferenzbedingung von BRAGG). Dieser Zusammenhang wird in der BRAGGschen Gleichung zum Ausdruck gebracht:

$$2d \cdot \sin \vartheta = n \cdot \lambda$$

d : Netzebenenabstand
ϑ : Winkel zwischen dem einfallenden Strahlenbündel und der reflektierenden Netzebene
n : ganze Zahlen
λ : Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung; in unseren Versuchen 1,5405 Å

Die gebeugten Röntgenstrahlen werden auf einem photographischen Film registriert und ergeben dort Beugungsbilder (Reflexe),die für das untersuchte Material typisch sind. Im Gegensatz zu den überwiegend sichel- und halbmondformigen Reflexen des Kollagens (Einkristallaufnahme), auch als Faserdiagramm bezeichnet, sind die Reflexe der als Pulverpräparat vorliegenden Corticoide kreisförmig.

Ergebnisse

Das Röntgeninterferogramm des nativen Kollagens, das auch wir als Resultat der Röntgenbeugung an den Sehnen der nicht behandelten Versuchstiere erhielten, zeigt charakteristisch angeordnete sichel- und kreisförmige Reflexe unterschiedlicher Intensität (Abb. 1a). Zwecks eindeutigen Vergleichs einander entsprechender Reflexe auf den verschiedenen Aufnahmen verwenden wir die von MÜNZENBERG und GATTOW (15) publizierte Bezeichnung (Abb. 1b).

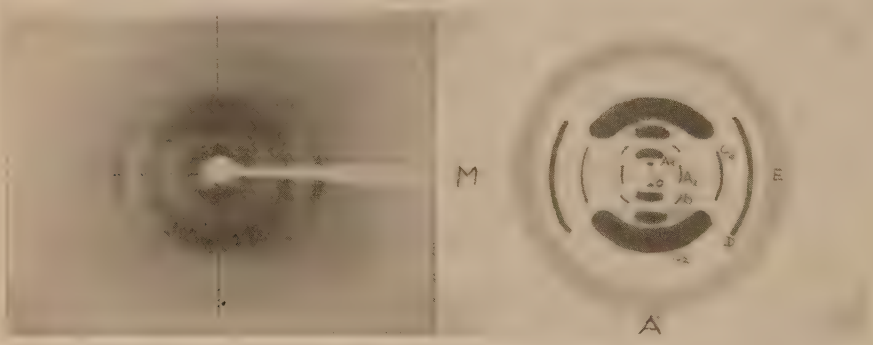


Abb. 1a,b: Interferogramm und dessen schematische Darstellung der Achillessehne von Kaninchen.
M: Meridian; Ä: Äquator

Das Faserdiagramm läßt deutlich die auf dem Äquator liegenden Reflexe O (entspricht einem mittleren Abstand, d.h. einer Identitätsperiode, von 29,4 Å), A_1 (11,04 Å), C_1 (5,53 Å) und C_2 (4,04 Å), auf dem Meridian die Reflexe A_2 (9,11 Å), C_3 (3,91 Å) und D (2,84 Å), ferner in einem Winkel von 45° zum Äquator den Reflex B (6,80 Å) und den kreisförmigen Reflex E (2,20 Å) erkennen (Tab. 1).

Die Röntgenbeugungsaufnahmen von den Pulverpräparaten der beiden verwendeten Corticoide haben folgendes Aussehen (Abb. 2,3 und Tab. 1):

Abb. 2: Interferogramm des Triamcinolons (Pulverpräparat)

Abb. 3: Interferogramm des 6-Methylprednisolons (Pulverpr.)

Bei der Auswertung der Aufnahmen, die von den mit isotonischer Kochsalzlösung injizierten Sehnen angefertigt wurden, sieht man genau dasselbe Reflexmuster wie auf den Nativbildern ohne irgendwelche zusätzlichen oder fehlenden Reflexe.

Ein anderes Aussehen dagegen zeigen die Sehnenbeugungsbilder der mit Corticoiden behandelten Tiere: Hier dominieren zwar die Beugungsringe des jeweils verabreichten Cortisonderivats, gleichzeitig sind aber Reflexe des Kollagens zu erkennen. Die

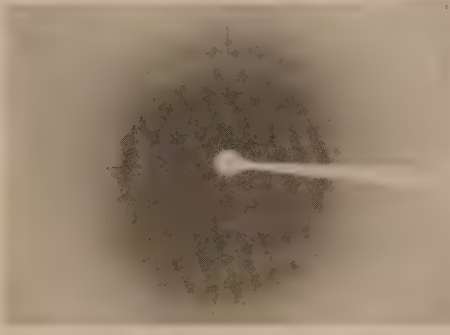


Abb. 4: Reflexmuster des Lig. patellae nach Triamcinoloninjektionen

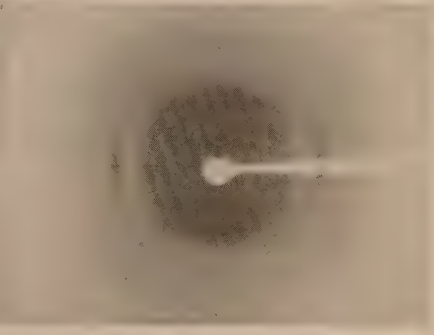


Abb. 5: Reflexmuster der Achillessehne nach 6-Methyl-prednisoloninjektionen

Aufnahmen sind als Überlagerung des reinen Kollagenmusters, wie es in Abb. 1a dargestellt ist, mit den Corticoidreflexen der Abb. 2 und 3 aufzufassen (Abb. 4,5).

Bei Durchsicht der Versuchsreihe stellten wir fest, daß nicht alle Aufnahmen das ganze Spektrum der Kollagenreflexe neben den Corticoidreflexen aufweisen. Auffallend häufig fehlen auf den Volon-Diagrammen der ersten Tiergruppe die Reflexe O, A_2, B, C_3 und E (Tab. 2), doch drängt sich hierfür eine Erklärung auf, die nicht in einer pharmakologischen Wirkung des Triamcinolons begründet liegt.

In unmittelbarer Nähe bzw. am Ort der fehlenden intensitätsschwachen Kollagenreflexe befinden sich Beugungsringe des Triamcinolons, die in ihrer Intensität diejenigen des Kollagens teilweise um ein Vielfaches übertreffen. Im einzelnen ist dem Reflex A_2 (9,11 Å) der intensitätsstärkste Triamcinolonreflex bei 8,66 Å benachbart, B (6,80 Å) interferiert mit einem Ring bei 6,91 Å, und C_3 (3,91 Å) deckt sich fast mit den 3,81 Å eines wiederum intensitätsstärkeren Triamcinolonrings. Der Reflex O liegt im Bereich einer sehr intensiven Schwärzungszone im Zentrum der Ringe und kann deshalb nicht hervortreten, und der ohnehin schwache Reflex E (2,20Å) konkurriert mit einer ganzen Schar von Triamcinolonringen, die sich von 2,06 Å bis 2,28 Å erstrecken (Tab. 1). In diesem Zusammenhang sollte noch erwähnt werden, daß zwar auch die durchweg erkennbaren Kollagenreflexe A_1, C_1, C_2 und D mit Triamcinolonreflexen interferieren, sich aber aufgrund ihrer größeren Intensität gegenüber letzteren durchsetzen können.

Ähnlich ist die Situation auf den Methylprednisolon-Aufnahmen. Obwohl hier insgesamt betrachtet die Corticoidreflexe schwächer in Erscheinung treten als in der ersten Gruppe und somit die Möglichkeit einer Überlagerung und Unterdrückung anderer Reflexe geringer ist, stieß doch ein mehrmaliges Fehlen gerade wieder der schwachen Reflexe A_2, B und C_3 ins

Auge (Tab. 2). Besonderer Deutung bedarf bei den Aufnahmen der zweiten Gruppe noch die geringere Ausprägung der Methylprednisolonreflexe im Vergleich mit der Intensität der Triamcinolonringe. Im Extremfall sind sogar bei den Präparaten 6C, 6D und 6B überhaupt keine Corticoidreflexe ausgebildet. Da unter sehr sorgfältigen Kautelen gearbeitet wurde, ist unsachgemäßes Injizieren als Fehlerquelle nahezu auszuschließen. Einer Erklärung dieses Umstandes bringt uns eine Beobachtung näher, die in ähnlicher Form schon von LANGHOFF, KRAHL, LANGHOFF (7) beschrieben wurde: Unter der Methylprednisolontherapie verringerte sich das Durchschnittsgewicht der Kaninchen der Gruppe 2 um 15,2 %, während die Tiere der Gruppe 1 um 3,5 % zunahmen. Offensichtlich ist das Methylprednisolon aus den Sehnen resorbiert worden und hat dann zu der systemischen Wirkung geführt. Die leichtere Resorbierbarkeit des Methylprednisolons gegenüber dem Triamcinolon ergibt sich nach MÖLLMANN et al. (13) aus der unterschiedlichen Partikelgröße und Oberflächenbeschaffenheit der Kristalle.

Als letztes Ergebnis soll noch herausgestellt werden, daß sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Fehlen von Reflexen zwischen den Achillessehnen und Ligg. patellae ergaben.

Besprechung der Ergebnisse

Die meisten der Reflexe des Kollagens haben eine Deutung erfahren, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Reflexes und einem Strukturmerkmal des Tropokollagenmoleküls herstellt. Eine besonders große Aussagekraft kommt in dieser Beziehung den Reflexen A_1, B, C_2 und D zu, weil durch sie der räumliche Aufbau des Makromoleküls festgelegt ist. Nach übereinstimmenden Angaben von MÜNZENBERG und GATTOW (15) sowie HARTMANN, GATTOW und FRICKE (3) entspricht dem Äquatorialreflex bei 11,02 Å (A_1) der "Abstand der Symmetrieachsen (Schraubenachsen) der ... schraubenförmig gewundenen Peptidketten voneinander". Der Reflex in einem Winkel von 45° zum Äquator (B) kennzeichnet die Steigung der einzelnen Schrauben in Projektion auf die Symmetrieachse. Strukturen, die senkrecht zur Faserachse liegen, finden ihren Widerhall im Reflex C_2. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um NH...OC-Verbindungen zwischen zwei Peptidketten. Der Reflex D schließlich wird der Hauptidentitätsperiode in der Faserrichtung zugeordnet, die aus drei Aminosäureresten gebildet wird.

Auf den Interferogrammen der Sehnen, die wir nach abgeschlossener Corticoidbehandlung erhielten, sind alle die Struktur des Tropokollagens bestimmenden Reflexe direkt an typischer Stelle verzeichnet, oder aber, im Fall des Reflexes B, höchstwahrscheinlich nur von intensitätsstärkeren Reflexen überlagert, wie im vorigen Abschnitt eingehend erläutert. Daraus schließen wir, daß das Kollagen und damit die Sehne die Corticoideinwirkung unbeschadet überstanden hat. Besonders eindrucksvoll kommt dieser Befund auf den drei Bildern zum Ausdruck, die das Kollagenmuster nach Auswaschung des Methylprednisolons aus der Sehne zeigen. Untermauert wird dieses Ergebnis noch durch einen auf den Aufnahmen fehlenden Negativbeweis: Bei Degeneration der Sehne mit Destruktion des Kollagens wäre auf den Diagrammen ein Abbild des mesomorphen oder amorphen Ordnungszustandes in Form kreisförmig ausgezogener, unscharfer, verwa-

schener Reflexe zu erwarten gewesen. Letzteres wurde von uns nicht festgestellt. Ebenso ist keine Schrumpfung des Kollagens zu erkennen, wie sie für die Gelatinebildung charakteristisch wäre.

Diskussion

Bereits 1957 berichtete H.B. LEE (8) über eine einseitige subkutane Achillessehnenruptur bei einem 33jährigen Querfeldeinläufer, die dieser ohne aktuellen Grund erlitt. Vorausgegangen war aber ein 9 Monate anhaltender Schmerz an der Ferse, der schließlich mit drei Injektionen von Hydrocortison in das Paratenonium und die Sehne selbst behandelt wurde. Drei Wochen nach der letzten Injektion ereignete sich dann der Unfall. LEE ist der Ansicht, daß dem langen Krankheitszustand eine Verletzung der Sehne an ihrem Ansatz zugrunde lag, die sekundär zu einer Bursitis und damit zu den Schmerzen führte. Durch die Hydrocortisoninjektionen sei die Heilung behindert worden.

In der Folgezeit häufen sich die Mitteilungen über Sehnenrupturen nach oraler Corticoidmedikation. SMAILL (23) veröffentlichte 1961 einen Fall von beidseitiger Spontanruptur der Achillessehne bei einem 68jährigen Asthmatiker, der seit 16 Monaten Methylprednisolon einnahm. In den letzten 4 Monaten vor dem Rißereignis klagte der Patient über Schmerzen oberhalb beider Fersen, für die SMAILL winzige Risse in der degenerierten Sehne mit nachfolgender chronischer Tendinitis als Erklärung angab, die aufgrund der Steroidtherapie nicht normal heilten.

COWAN und ALEXANDER (1) beschrieben im gleichen Jahr ebenfalls eine doppelseitige simultane Spontanruptur der Achillessehnen eines 52 Jahre alten Mannes, der wegen eines chroni-

schen Lupus erythematodes ein halbes Jahr lang Triamcinolon oral verordnet bekam. Auch er gab Schmerzen in beiden Achillessehnen, sowie zusätzlich noch Krämpfe in den Waden, schon drei Wochen vor der Ruptur an. Die Autoren machen eine Ischämie für die degenerativen und nekrobiotischen Veränderungen des Sehnengewebes verantwortlich, die sich auf dem Boden einer Hypertrophie der Media mittelgroßer Gefäße und dadurch bedingter Einengung des Lumens abspielt. Triamcinolon soll diesen Prozeß verschlimmern, wenn nicht sogar verursachen. M.L.H. LEE (9) beobachtete einen nahezu identischen Fall einer bilateralen Achillessehnenruptur nach einer jahrelangen Prednisolontherapie bei Lupus erythematodes und glaubt auch, daß der Riß auf das Prednisolon zurückzuführen ist.

MELMED (12) untersuchte die gerissenen Achillessehnen eines 66jährigen Rentners, der über einen Zeitraum von zwei Jahren Betamethason eingenommen hatte und fand im histologischen Bild im wesentlichen normales Sehnengewebe mit einer spärlichen Infiltration "polymorpher Zellen" und Plasmazellen in der Umgebung kleiner Blutgefäße, was nach seiner Meinung die Theorie von COWAN und ALEXANDER (1) unterstützt.

Nach dieser beachtlichen Anzahl von Berichten über eine Sehnenruptur im Zusammenhang mit oraler Corticoidapplikation, erschienen in der Literatur von 1968 an Veröffentlichungen, die sich auf intratendinöse Corticoidinjektionen beziehen. In einem größeren Patientenkollektiv stellte LJUNGQVIST (10) bei der histologischen Untersuchung gerissener Achillessehnen fest, daß sich mit einer Ausnahme keine Unterschiede im Bild zwischen mit Steroiden behandelten und nicht behandelten Patienten ergaben. Er folgert daraus, daß die Corticoidinjektionen nur zu einer Linderung der Beschwerden geführt haben, die nach einem kleinen Riß oder einer anderen Verletzung auftraten, und es daraufhin den Patienten möglich war, die Sehne stärker bis zur manifesten Ruptur zu belasten.

WEIGERT (25) veroffentlichte 1965 erstmalig zwei Fälle eines

gerissenen Kniescheibenbandes bei Hochspringern, die er in einem Kausalzusammenhang mit einer länger dauernden massiven Cortisoninjektionsbehandlung sah. Bei der Operation fand er makroskopisch ein völlig ausgefranstes, verschlissenes Lig. patellae mit histologisch nachgewiesenen Teilnekrosen in unmittelbarer Nachbarschaft der Rißstelle. Der Autor faßt diesen Befund als Bestätigung für SCHNEIDERS Postulat "Eine gesunde Sehne reißt nicht" auf und empfiehlt, bei unklaren Kniebeschwerden beim Leistungssportler nicht sofort zur Cortisonspritze zu greifen. Eine Duplizität des letzten Berichtes finden wir wenig später bei ISMAIL et al. (4). Bei ihrem Patienten war allerdings eine über das normale Maß hinausgehende Belastung des Kniescheibenbandes für die Ruptur verantwortlich.

Für SCHMITT und WILLERT (20) sind mehrere Patienten mit Achillessehnenrupturen nach Corticoidinfiltrationen der Anlaß gewesen, sich Gedanken über einen dem Geschehen zugrunde liegenden Mechanismus zu machen. Sie greifen eine interessante Theorie von SELYE auf, nach der ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen entzündlichen und nekrotischen Vorgängen besteht, "d.h. je mehr ein Prozeß die Entzündung anregt, desto mehr ist das Gewebe gegen Nekrose geschützt. Die Entzündung stellt eine Abwehrreaktion des Organismus gegen das nekrotisierende Agens dar." Wenn man durch Einsatz des entzündungshemmenden Corticoids in dieses Wechselspiel eingreift, muß es zwangsläufig zu einem Übergewicht der degenerativen Seite kommen. Die Autoren folgern zu Recht, daß die Nekrose gar nicht durch das Corticoid entstanden sein muß, sondern durch es nur beschleunigt wurde. Selbst am gesunden Bindegewebe machen sich die hemmenden Wirkungen des Corticoids bemerkbar. Normalerweise existiert nämlich hier ein Gleichgewicht zwischen abbauenden und reparativen Vorgängen, das unter Corticoiden in Richtung Abbau verschoben wird. SCHMITT und WILLERT legen deshalb nahe, Corticoide nur bei Schmerzhaftigkeit infolge einer überschießenden Regeneration anzuwenden, wie man sie bei stark exsudativen Entzündungen antrifft.

Einen Schritt weiter bei der Beantwortung der Frage, ob lokale Cortisoninjektionen bei Tendopathien von Sportlern indiziert sind, gehen KRAHL und PLAUE (5), indem sie diese Frage grundsätzlich verneinen, da gerade die Sehne des Hochleistungssportlers "im besonderen Maße auf eine unverminderte Regenerationsfähigkeit angewiesen"ist. Die Hemmung dieses Regenerationsprozesses ist ihrer Meinung nach gleichbedeutend mit einer substantiellen Vorbereitung der Spontanruptur, die auch durch konstitutionelle Unterschiede ("Reaktionslage des Mesenchyms") nicht modifizierend beeinflußt zu werden vermag. Die Verfasser überlegen außerdem, ob das am Sehnengewebe ihrer untersuchten Sportler vorgefundene Ausmaß der Veränderungen nicht Ausdruck einer direkten Corticoidwirkung auf das Kollagen sein konnte, wofür sich, wie weiter unten ausgeführt, auch LANGHOFF, KRAHL und LANGHOFF (7) aussprechen.

Die zahlreichen Fallbeschreibungen von Sehnenrupturen im Zusammenhang mit oraler und intratendinöser Corticoidapplikation waren schließlich der Anlaß zu eingehenden Forschungen auf diesem Gebiet. In Versuchen an Kaninchen konnten LANGHOFF et al. (7) durch bis zu 10malige Injektion von 0,2 ml 6-Methylprednisolon in die Achillessehnen und Lig. patellae eine licht- und elektronenmikroskopisch nachweisbare Auflösung von kollagenen Fibrillen mit zurückbleibenden Einzelbruchstücken provozieren. Ferner wurde eine starke numerische Abnahme der Bindegewebszellen und eine erhebliche Depolymerisation der Mukopolysaccharide der Grundsubstanz nachgewiesen. Interessanterweise stellten die Autoren aber auch in den Sehnen, die zu Kontrollzwecken mit einer gleichgroßen Menge Aqua rec. dest. injiziert worden waren, Gewebszerstörungen in Form von fibrinoiden Verquellungen (≙ Nekrosen) und Zwischenfaserödeme fest, sowie kleinere Narben "ohne nachweisbare Auflösung der kollagenen Fasern". Da das Bindegewebe der letztgenannten Sehnen nicht dem lokalen Einfluß des Corticoids ausgesetzt war, sind reparative Vorgänge hier keine Besonderheit und treten erwartungsgemäß auf. Im Gegensatz zu den Autoren ziehen wir aus dem Vergleich den Schluß, daß das Corticoid keine direkte Wirkung

auf das Kollagen ausübte, weil sich die primären Gewebsschäden nach Injektion von Methylprednisolon und Aqua dest. - verursacht durch den traumatischen Reiz der Nadel und die große Flüssigkeitsmenge, die in dem straffen Bindegewebe durch Auseinanderdrängen der Fasern zu einer erheblichen Traumatisierung fuhren mußte - weitgehend ähnlich sind,und erst in der Phase nach den Injektionen durch das Corticoid eine Modifizierung im Sinne des bei diesen Sehnen beobachteten Bildes eintritt. Wir befinden uns dabei in Übereinstimmung mit ZACHARIAE (26) , die auf den nicht zu unterschätzenden traumatischen Einfluß multipler Injektionen einer kristallinen Substanz hinweist. Außerdem melden wir auch Zweifel an der Theorie an, die LANGHOFF et. al. der direkt schädigenden Wirkung der Steroide am Kollagen zugrunde legen. Die von ihnen propagierte Freisetzung lysosomaler Enzyme aus untergegangenen Fibroblasten steht im Widerspruch zu einem umfangreichen Schrifttum (2, 11, 14, 22) , in dem der Schutz- und Stabilisierungseffekt von Corticoiden an Zell- und Organellenmembranen, vor allem auch an Lysosomenmembranen, dargestellt wird.

PHELPS und Mitarbeiter (17) schließlich richteten ihr Augenmerk auf die biomechanischen Eigenschaften von Kaninchensehnen nach Corticoidinjektionen. Mit Hilfe einer u.E. gut konzipierten Methode wiesen sie nach, daß kein signifikanter Einfluß auf die Reißfestigkeit und den Elastizitätsmodul der Sehnen von 3 bis 4 intratendinösen Injektionen à 0,1 ml Methylprednisolon ausgeht. Dieses Ergebnis setzt eine nicht alterierte Struktur der Sehnenfasern voraus.

Beim Vergleich des eigenen Untersuchungsergebnisses mit den Resultaten der vorangegangenen Arbeiten kommen wir zu dem Schluß, daß sich alle Befunde in ein Gesamtkonzept der Corticoidwirkung am Sehnengewebe einfügen. Wir unterscheiden zwischen der Steroidanwendung bei gesunden und bei vorgeschädigten Sehnen. Der erste Fall wird sich meist bei der oralen Therapie einer Systemerkrankung ergeben, wo Corticoide oftmals über Jahre verabreicht werden und über den mehr oder weniger

hohen Blut- und Gewebsspiegel ihre hemmende Wirkung am Bindegewebe entfalten. Sie greifen hier in das Gleichgewicht aus ab- und aufbauenden Prozessen ein und führen zu einem Überwiegen der Aufbraucherscheinungen. Die Sehne wird in eine weniger vitale, im Stoffwechsel verminderte Sehne umgewandelt und unterliegt jetzt nicht mehr nur biologischen Gesetzen, sondern zunehmend denen der mechanischen Festigkeitslehre. Deshalb sind in diesem Zustand Rupturen bei Belastungen möglich, die von nicht alterierten Sehnen ohne weiteres toleriert werden würden.

Vorgeschädigte Sehnen finden wir häufig bei Leistungssportlern vor. Den Sehnen steht hier in den trainingsfreien Perioden nicht genügend Zeit für Regenerationsvorgänge zur Verfügung, die aufgrund von Mikrorupturen notwendig werden und schließlich durch Kumulation Schmerzen verursachen (24). Die Injektion eines Corticoids in die Sehne befreit den Sportler zwar von seinen augenblicklichen Beschwerden, bringt die dringend erforderliche Regeneration der Aufbrauchveränderungen aber fast vollständig zum Erliegen. Der fehlende Schmerz ermöglicht eine Belastung, die zu weiteren Mikrorissen und im Endstadium, wenn sich die funktionsfähige Querschnittsfläche der Sehne erheblich vermindert hat, zur vollständigen Kontinuitätsunterbrechung führt. Der Riß ist also ein rein mechanischer Vorgang, zu dem es erst nach Einschränkung der biologischen Möglichkeiten der Sehne kommt. Keinesfalls liegt der Ruptur eine direkte Schädigung des Kollagens durch Corticoide zugrunde, da die Steroide nachgewiesenermaßen nicht, wie z.B. Harnstoff, intermolekulare Bindungen im Kollagen aufbrechen.

Für die Therapie der Tendopathien mit Corticoiden ergeben sich aufgrund dieser Arbeit folgende Richtlinien:

1. Eine intratendinöse Applikation der Corticoide ist grundsätzlich möglich.
2. Es sollte nicht öfter als 3 - 5 mal eine kleine Flüssigkeitsmenge injiziert werden. Letzteres impliziert die Verwen-

dung eines schlecht resorbierbaren Corticoids hoher Wirkungsstärke, z.B. Triamcinolon. Falls nur ein kurzzeitiger Effekt erwünscht ist, käme dementsprechend ein leichter lösliches, schneller resorbierbares Steroid in Frage, wie z.B. Methylprednisolon.

3. Nach der intratendinösen Corticoidinjektion ist eine Schonung der Sehne in Abhängigkeit von der Resorptionsgeschwindigkeit des verwendeten Corticoids über einen Zeitraum von 3 - 6 Wochen unbedingt erforderlich. Als Mittel der Schmerzbekämpfung bei Sportlern während einer Trainings- und Wettkampfphase scheiden die Corticoide demnach vollständig aus.

Zusammenfassung

In Versuchen an Kaninchen sollte der mehrfach aufgeworfenen Frage nachgegangen werden, ob Corticoide eine direkte Wirkung am Sehnenkollagen entfalten. Dazu wurden in die Achilles- und Kniescheibensehnen der Tiere fünfmal im Abstand von 5 Tagen 4 mg Triamcinolonacetonid-Kristallsuspension (Volon A 40) oder 4 mg 6-Methylprednisolonazetat (Urbason-Kristallsuspension) als Einzeldosis injiziert. Die Injektionsbereiche zeigten bei einer röntgenstrukturanalytischen Untersuchung nach dem Debye-Scherrer-Verfahren keine strukturellen Veränderungen des Fibrillengefüges im Sinne von Degeneration oder Denaturierung, womit die eingangs gestellte Frage verneint werden muß. Den beobachteten Sehnenrupturen nach Belastung und Corticoidapplikation liegen wahrscheinlich Mikrorisse in den Sehnen zugrunde, deren Reparation durch das Corticoid unterbunden wird. Die durch die Schmerzfreiheit ermöglichte weitere Beanspruchung führt dann schließlich, insbesondere beim Leistungssportler, zu einem Fortschreiten der Aufbraucherscheinungen bis hin zur Ruptur.

Die therapeutischen Konsequenzen unserer Untersuchung bestehen darin, nur kleine Flüssigkeitsmengen intratendinös zu injizieren und nach der Behandlung eine längere Belastungspause dringend anzuraten.

Tabellen

Tabelle 1

Kollagen reflexe d(Å)	Bezeichnung	Intensität 100x I/I_0(%)	Lage	Triamcin. reflexe d(Å)	Intens. (%)	M.predn. reflexe d(Å)	Int. (%)
29,4	O	20	A				
11,04	A_1	80	A			12,80	5
9,11	A_2	20	M	8,66	100	8,84	10
						7,62	20
6,80	B	50	45°	6,91	20	6,41	100
				5,98	100	6,06	100
5,53	C_1	80	A	5,40	60	5,34	60
				4,92	90	4,98	80
				4,37	80	4,53	100
4,04	C_2	100	A			4,02	60
3,91	C_3	50	M	3,81	20	3,81	80
				3,52	80	3,53	40
						3,40	80
				3,25	40	3,32	20
				3,06	20	3,02	40
2,84	D	100	M	2,89	40		
				2,73	20	2,77	40
				2,60	30	2,62	40
				2,51	10	2,48	40
				2,41	10	2,40	20
				2,34	10	2,29	10
2,20	E	10	O	2,28-2,06	20	2,2-2,03	10
				1,97-1,85	10	1,95	10
						1,90	5
						1,79	5
						1,51	5

Tab. 1: Beobachtete Reflexe (Kollagen und Corticoide)
Lage: A:Äquatorial; M:Meridian; O:kreisförmig

Tabelle 2

Präparat	Kollagenreflexe									Corticoidreflexe
1C	0	A_1			C_1	C_2		D		++
1D	0	A_1	A_2	B	C_1	C_2	C_3	D	E	+
2C	0	A_1		B	C_1	C_2		D		++
2D		A_1			C_1	C_2		D	E	+
3A	0	A_1			C_1	C_2		D		++
3B		A_1			C_1	C_2		D	E	++
4A	0	A_1			C_1	C_2		D		++
5C		A_1			C_1	C_2	C_3	D		+
5D	0	A_1	A_2	B	C_1	C_2	C_3	D	E	+
6C	0	A_1	A_2	B	C_1	C_2	C_3	D	E	./.
6D	0	A_1	A_2	B	C_1	C_2	C_3	D	E	./.
7A	0	A_1		B	C_1	C_2	C_3	D	E	+
7B	0	A_1	A_2		C_1	C_2		D	E	++
8A	0	A_1			C_1	C_2		D		++
8B	0	A_1	A_2	B	C_1	C_2	C_3	D	E	./.

Tab. 2: Reflexmuster nach Corticoidinjektion

Präparat 1 - 4 : Triamcinolon
Präparat 5 - 8 : 6-Methylprednisolon
A, C : Ligg. patellae
B, D : Achillessehnen
++ : Corticoidreflexe über Kollagenreflexe dominant
+ : Corticoidreflexe erkennbar, nicht dominant
./. : Corticoidreflexe fehlend

Literaturverzeichnis

1) COWAN, M.A., S. ALEXANDER: Simultaneous Bilateral Rupture of Achilles Tendons Due to Triamcinolon
Brit. med. J. I(1961) 1658

2) EISELE, G.: Zur Kortikoidtherapie des Schocks
scripta medica merck 10 (1976)26

3) HARTMANN, F., G. GATTOW, R. FRICKE: Untersuchungen über die Struktur und Funktion des Bindegewebes
4. Mitteilung - Röntgenstrukturuntersuchungen an der Rattenschwanzsehne unter normalen und pathologischen Bedingungen
Z. Rheumaforschg. 16 (1957) 243

4) ISMAIL, A.M., R. BALAKRISHNAN, M.K. RAJAKUMAR: Rupture Of Patellar Ligament After Steroid Infiltration
J. Bone Jt. Surg. 51B (1969)503

5) KRAHL, H., R. PLAUE: Sehnenrupturen nach Cortisoninjektionen
Med. u. Sport 11 (1971) 264

6) KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
5. Auflage 1972, S. 206

7) LANGHOFF, J., H. KRAHL, I. LANGHOFF: Mikroskopische und submikroskopische Veränderungen an Kaninchensehnen nach lokaler Injektion von 6-Methylprednisolon
Bruns' Beitr. klin. Chir. 218 8 (1971) 736

8) LEE, H.B.: Avulsion and Rupture of the Tendo Calcaneus after Injec - tion of Hydrocortisone
Brit. med. J. II (1957) 395

9) LEE, M.L.H.: Bilateral Rupture of Achilles Tendon
Brit. med. J. I (1961) 1829

10) LJUNGQVIST, R.: Subcutaneous Partial Rupture Of The Achilles Tendon
Acta orthop. Scandinav Suppl. 113 (1968) 17

11) MELBY, J.C.: Med. Clin. N. Amer. (1961)875 nach EISELE

12) MELMED, E.P.: Spontaneous Bilateral Rupture Of The Calcaneal Tendon During Steroid Therapy
J. Bone Jt. Surg. 47B (1965) 104

13) MÜLLMANN, H., B. v.KLOT-HEYDENFELDT, D.H. NIE-MEYER, H. ALFES: Vergleichende Untersuchungen der Korngrößenverteilung und Partikelbeschaffenheit einiger Corticoid-Kristallsuspensionen
Int. J. Pharmacol. 5 4 (1972) 434

14) MOTSAY, G.J.: Fed. Proc. (1970) 1861
nach EISELE

15) MÜNZENBERG, K.J., G. GATTOW: Röntgenographische Untersuchungen der Dupuytrenschen Kontraktur und des muskulären Schiefhalses
Arch. orthop. Unfall-Chir. 55 (1963) 139

16) PAULING, L., R.B.COREY: The Structure of fibrous proteins of the collagen-gelatin group
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 37 (1951) 272

17) PHELPS, D., D.A. SONSTEGARD, L.S. MATTHEWS: Corticosteroid Injection Effects on the Biomechanical Properties of Rabbit Patellar Tendons
Clin. Orthop. 100 (1974) 345

18) PITZEN, P., H. RÖSSLER: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Orthopädie
13. Auflage 1976, S. 123,209

19) RÖSSLER, H.: Klinik und Therapie der degenerativen Sehnenerkrankungen
Verh. Dtsch. Orthop. Ges. 48 (1960) 45

20) SCHMITT, E., H.G.WILLERT: Gewebsnekrosen nach intratendinösen und periarticulären Cortison-Injektionen
Orthop. Praxis VII (1971) 158

21) SCHNEIDER, H.: Die Pathologie der Sehne
Verh. Dtsch. Orthop. Ges.
48 (1960) 18

22) SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
3. Auflage 1976, S. 335,495,928

23) SMAILL, G.B.: Bilateral Rupture of Achilles Tendons
Brit. med. J. I (1961) 1657

24) VIERNSTEIN, K.: Über Ursachen und Behandlung der Achillessehnenrisse
Münch. med. Wschr. 105 (1963) 1073

25) WEIGERT, M.: Spontanruptur des Kniescheibenbandes bei Hochspringern
Z. Orthop. 104 (1968) 429

26) ZACHARIAE, L.: Deleterious Effects Of Corticosteroids Administered Topically, In Particular Intra-Articularly
Acta orthop. Scandinav.
36 (1965) 127

Lebenslauf

Am 17. November 1952 wurde ich als erstes Kind des Bankkaufmanns Adalbert Hey und seiner Ehefrau Edeltraud, geb. Lewrenz, in Bremen geboren.

Hier besuchte ich von 1959 bis 1963 die St.Marien-Grundschule und anschließend das "Gymnasium am Waller Ring", an dem ich im Mai 1971 das Abitur ablegte.

Im Juli 1971 trat ich eine zweijährige Dienstzeit als Soldat auf Zeit im Sanitätsdienst der Bundeswehr an. Mit dem Wintersemester 1973/74 nahm ich das Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum auf. Nach der Ärztlichen Vorprüfung begann ich die klinische Ausbildung im Wintersemester 1975/76 am Klinikum der Gesamthochschule Essen und setzte sie zwei Semester später an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn fort, an der ich im Oktober 1979 die Ärztliche Prüfung bestand.